

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-124817
 (43)Date of publication of application : 14.05.1990

(51)Int.CI. A61K 31/195
 A61K 31/195
 // C07C229/40

(21)Application number : 01-018549 (71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD
 A H ROBINS CO INC

(22)Date of filing : 27.01.1989 (72)Inventor : OGAWA TAKAHIRO
 KURIBAYASHI YOSHIKAZU
 USHIO KAZUMICHI
 OTORI SATOSHI

(30)Priority

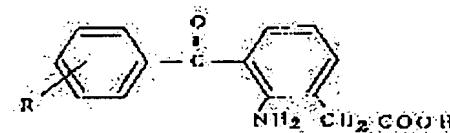
Priority number : 63 16683 Priority date : 27.01.1988 Priority country : JP

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR LOCAL ADMINISTRATION FOR INFLAMMATORY DISEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject therapeutic agent for ophthalmology or otolaryngology, having effects comparable to steroid-based antiinflammatory agents and having no adverse effects by containing benzoylphenylacetic acid.

CONSTITUTION: This therapeutic agent for inflammatory diseases for local administrations contains a compound, its salt or its hydrate expressed by the formula (R is H or a halogen), e.g. sodium 3-(4-bromobenzoyl)-2 aminophenylacetate monohydrate. The stable aqueous solution for eye drops, ear drops, nasal drops, etc., having excellent long life stability, is prepared by adding 0.1-10wt.% of a water soluble high polymer (e.g. polyvinyl pyrrolidone, CMC, hydroxyethylcellulose or PVA) and 0.1-1wt.% of a sulfite to an aqueous agent containing the compound and adjusting the pH to 6-9, preferably 7.5-8.5.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-124817

⑬ Int. Cl. *
 A 61 K 31/195 // C 07 C 229/40

識別記号 ABM ABE

庁内整理番号 7330-4C 7330-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)5月14日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全11頁)

⑮ 発明の名称 局所投与用炎症性疾患治療剤

⑯ 特願 平1-18549

⑯ 出願 平1(1989)1月27日

優先権主張 ⑯ 昭63(1988)1月27日 ⑯ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭63-16683

⑰ 発明者 小河 貴裕 兵庫県西宮市愛宕山8-23
 ⑰ 発明者 栗林 義和 兵庫県神戸市灘区中郷町1丁目2-10
 ⑰ 発明者 牛尾 和道 兵庫県西宮市上大市1丁目6-13
 ⑰ 発明者 大鳥 聰 奈良県奈良市学園緑ヶ丘2丁目3454-11
 ⑰ 出願人 千寿製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目6番地の1
 ⑰ 出願人 エイ・エイチ・ロビン アメリカ合衆国、バージニア州 23220、リツチモンド、
 ス・カンパニー・イン カミングス・ドライブ1407
 コーポレイテッド

⑯ 代理人 弁理士 竹内 卓

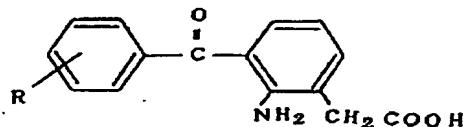
明細書

1 発明の名称

局所投与用炎症性疾患治療剤

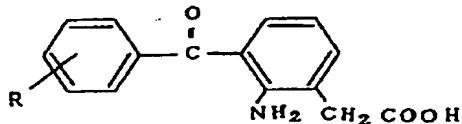
2 特許請求の範囲

1) 式:



(式中、Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。)で表されるベンゾイルフェニル酢酸もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする眼科または耳鼻科局所投与用炎症性疾患治療剤。

2) 式:



(式中、Rは水素原子またはハロゲン原子を示す。)で表されるベンゾイルフェニル酢酸もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有す

る水性液剤であって、水溶性高分子および亜硫酸塩を含有し、pHが6~9の範囲である安定な水性局所投与用炎症性疾患治療剤。

水性液剤。

3) 水溶性高分子がポリビニルビロドン、ポリビニルアルコール、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリアクリルナトリウムである特許請求の範囲第2項記載の局所投与用炎症性疾患治療剤。

4) 水溶性高分子の濃度が約0.1~1.0W/W%の範囲である特許請求の範囲第2項記載の局所投与用炎症性疾患治療剤。

5) 亜硫酸塩がナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムの形である特許請求の範囲第2項記載の局所投与用炎症性疾患治療剤。

6) 亜硫酸塩の濃度が約0.1~1W/W%の範囲である特許請求の範囲第2項記載の局所投与用炎症性疾患治療剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、眼科および耳鼻科局所投与用炎症性疾患治療剤に関する。さらに特定すれば、ベンゾイルフェニル酢酸誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする眼科および耳鼻科局所投与用炎症性疾患治療剤に関するものである。

本発明の別の目的は上記化合物を含有する点眼液、点耳液および点鼻液等の安定な局所投与用水分性液剤を提供することにある。

〔従来の技術〕

ある種のベンゾイルフェニル酢酸誘導体が経口投与により抗炎症作用を示すことは、たとえば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー第27巻第1370-88(1984)等に詳細に報告されている。また、昭和62年特許出願公開第126124号には、これらの化合物を含有する経皮投与用薬剤組成物が記載されている。しかしながら、これらの文献発表や、特許出願明細書には、これらの薬物が炎症性眼および耳鼻科疾患に対して局所投与で有効

であるとの記載はなく、また、それを示唆するような記載も見当たらない。

たとえば、眼科的に最もよく見られる葡萄膜炎や、結膜炎等の炎症性眼疾患の薬物の局所投与による治療には従来デキサメタゾン等のステロイド系抗炎症剤が用いられてはいたが、ステロイド系抗炎症剤の眼局所への投与によって眼内圧が昂進して、緑内障を現す虞れがあり、また、角膜ヘルペス、角膜潰瘍等のある患者に投与した時に角膜穿孔を生ずる虞れがあるばかりではなく、角膜ヘルペス、角膜真菌症、緑膿菌感染症等を誘発する虞れがある等の種々の副作用が知られており、その使用には格別の注意が必要とされている。ところが、非ステロイド系消炎剤で葡萄膜炎等の炎症性眼疾患の治療にステロイド系抗炎症剤に匹敵する程有効な薬剤はいまだに知られていない。従って、現在の技術水準では、副作用を回避するよう慎重な配慮を払いつつステロイド系抗炎症剤を使用するほかはない。このような現状において、非ステロイド系の葡萄膜炎等に対する有効な治療効

果を挙げうる薬剤の出現が眼科領域の専門家によって待望されているのは当然のことである。

〔解決しようとする問題点〕

本発明者らは、従来技術において使用されていた炎症性眼疾患の局所投与用薬物、すなわちステロイド系抗炎症剤に代わる非ステロイド系の有効成分で、副作用がなく、かつ有効性の優れた局所投与用薬物を検索していたが、意外にも、これまで経口投与または経皮投与でしか有効性が見られなかったある種のベンゾイルフェニル酢酸誘導体が炎症性眼疾患、とりわけ葡萄膜炎の局所薬物投与による治療に極めて有効であり、その有効性は従来用いられてきたステロイド抗炎症剤に匹敵するものであるとの知見を得た。

さらにまた、上記のベンゾイルフェニル酢酸誘導体が局所投与用水分性液剤としての最適pH範囲内の水溶液中でやや安定に問題があることを知ったのでこれをさらに安定化する手段につき鋭意検討を加えた結果安定な水分性液剤の調製に成功し、これに基づいて本発明の安定な水溶液剤を完成し

た。

非ステロイド系抗炎症剤の範疇に入る化合物は数多く知られているが、それらがいずれも眼局所投与により炎症性眼疾患治療に有効であるというものではない。それは、薬物を眼局所に投与した場合、まず角膜を透過しなければその薬物は炎症部位に到達できないし、また炎症部位に到達したとしても炎症部位に必要濃度で必要時間滞留しなければ期待する薬効は奏しえないという問題等が横たわっている。また、薬物を眼局所に投与するのであるから、その薬物に眼刺激があるときは、かえって症状を悪化させることさえ考えられ、眼局所投与薬物の選定には格別慎重な配慮が必要とされていたものである。さらにまた、水分性点眼液の剤形で投与する場合は、有効成分が水溶液中でその分解または不溶性異物が生じないで、長期間安定であることが好ましいことは言うまでもない。

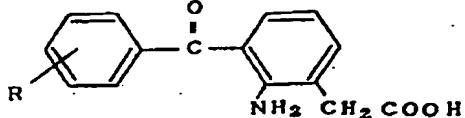
本発明はこれらの問題点を解決することを目的としてなされたものであって、新規にして有用な眼科用もしくは耳鼻科用薬剤を提供しようとする

ものである。

さらにまた、本発明の別の目的は上記化合物を含有する点眼液、点耳液および点鼻液等の長期間の保存においても充分に安定な水性液剤を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明は上記の知見に基づき、上記問題点を解決したものであって、式：



(式中、Rは、水素原子またはハロゲン原子を示す。)で表されるベンゾイルフェニル酢酸誘導体あるいはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする眼局所投与用炎症性眼疾患治療剤である。式中、Rで示されるハロゲン原子としては、たとえば弗素、塩素、臭素および沃弔等が挙げられる。本発明において用いられる上記化合物は、塩の形で用いられてもよい。塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム

塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩などがあり、それらはいずれも本発明の目的に反しないかぎり、いずれも適宜に使用することができる。なお、これらの化合物は、合成の条件、再結晶の条件等によっては、水和物として得られることがあるが、これらの形であっても、本発明において特に不都合なく使用することができる。

さらに上記化合物は長期にわたって保存するときは水溶液中で不溶性異物が発生することがあり、安定性にやや不安がみられるため長期保存安定性を増すためにその安定化手段を種々試みた結果、意外にも水溶性高分子および亜硫酸塩を添加し、pHを約6~9に調整することにより安定化させることに成功した。

これらの本化合物の眼科および耳鼻科局所投与用炎症性疾患治療剤(以下、「本発明の眼科用薬剤」ともいうことがあるが、耳鼻科分野での適用を除外するものではない。)および点耳液や点鼻液等の水性液剤の有効成分として用いられる化合

物は、たとえば前述のジャーナル・オブ・メデシナル・ケミストリー第27巻第1370-88号(1984)や米国特許第1,136,375号明細書等の記載に基づいて、またはそれらに準じて製造することができる。本発明の眼科用薬剤は、眼局所に投与される既知の種々の薬剤と同様にたとえば点眼剤、眼軟膏剤等の形態に調製されうる。すなわち、上記式で表される化合物の一または二以上の混合物を水性または非水性の溶液とし、あるいはそれらを眼科用に適用しうる軟膏基剤に混合して調製するのがよい。この際の水性液剤としては、たとえば滅菌蒸留水等の眼科用薬剤の製造に通常用いられる水性液剤が適宜に用いられ、それらは眼局所への投与に適した液性(pH)に調製され、また、適宜の緩衝剤を添加して調製されるのが望ましい。すなわち、本発明の液性は、有効成分の安定性、眼局所に対する刺激性等を考慮して決定される。本発明によれば、上記化合物を含有する点眼剤等の水性液剤は水溶性高分子および亜硫酸塩を添加しさらにpHを6~9程度好ましくは7.5~8.5程度

に調整することによりその安定性が飛躍的に向上し、眼刺激等も認められない。水溶性高分子としては、ポリビニルピロリドン、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられるが、これらのうちでもポリビニルピロリドンが望ましい。これらの濃度は0.1乃至10重量%程度である。亜硫酸塩としては亜硫酸ナトリウム塩、亜硫酸カリウム塩、亜硫酸マグネシウム塩または亜硫酸カルシウム塩等が例示される。亜硫酸塩の濃度は0.1乃至1重量%程度とするのがよい。液性の調整はたとえば水酸化ナトリウムや塩酸等を用いるのが通常であり、緩衝剤としては、たとえば酢酸ナトリウム、硼酸ナトリウム、磷酸ナトリウム等とそれぞれ酢酸、硼酸、磷酸等とを併用して緩衝溶液を形成させるようにするのがよい。本発明の眼科用剤には、本発明の目的を阻害しないかぎり、さらに他種の抗炎症剤、鎮痛剤、抗菌剤等の薬効成分を含有せしめてもよい。そのような

抗炎症剤としてはたとえば、インドメタシン、ブランプロフェン等があり、抗菌剤としては、たとえば、ペニシリン系薬剤、セファロスボリン系薬剤、その他のたとえばキノロンカルボン酸系等の合成抗菌剤等が用いられる。これらの併用しうる薬剤は、抗炎症剤の場合は本発明の眼科用剤の有効成分との相乗効果を期待し、鎮痛剤は、炎症に伴う痛みを和らげる目的にかなうものであり、抗菌剤は、二次感染を防禦する目的にかなうものである。もちろん、これら以外の薬剤であっても本発明の目的をそこなわないかぎり、本発明の眼科用薬剤に混和して使用することができる。

上記のような本発明の眼科用薬剤の調製にあたっては、眼科用薬剤調製の常法に従って、等張化剤、殺菌剤、キレート剤などを適宜に含有せしめてもよい。等張化剤としては、たとえば、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、アロビレングリコール、グルコース、塩化ナトリウム等があり、殺菌剤としては、たとえば、塩化ベンザルコニウム、クロロヘキシジン塩、塩化ベ

程度を角膜面に塗布するのがよい。もちろん、症状に応じて、適宜増量し、あるいは減量することもできる。

点耳液および点鼻液は本発明の方法により安定な水性液剤を得ることができるが、その他本発明の目的に反しないかぎり公知の方法を適宜使用することができる。例えば等張化剤、緩衝剤および殺菌剤等が適宜用いられる。本化合物の濃度は症状等によって異なるが通常0.001～10%、望ましくは0.01～5%程度とするのがよい。

以下に本発明の眼科用薬剤の効果および水性液剤の安定性を示す実験例を示す。

実験例 1

白色家兔の牛血清アルブミンによる実験的炎症に対する本発明の眼科用薬剤の抗炎症作用

(使用動物) 体重約2kgの雄性白色家兎17匹を用い、飼料は1日あたりラボRG-R0(日本農産工業製)80gを与え、水は水道水を自由に摂取させた。

(試験薬物) 3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物(以下、「本

ゼトニウム、バラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、バラクロルメタキシレノール、クロルクレゾール、フェネチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサール、クロロブタノール等がある。また、キレート剤としては、たとえば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、締合磷酸ナトリウム等がある。本発明の眼科用薬剤を眼軟膏として調製するときの軟膏基剤は、たとえば、ワセリン、マクロゴール、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを適宜に選択して用いることができる。

本発明の眼科用薬剤は、その有効成分を眼局所投与用薬剤の基剤中に含有させて調製されるが、その含有量は、液剤の場合は約0.001～10%程度、望ましくは約0.01～5%、眼軟膏の場合は、約0.001～10%程度、望ましくは約0.01～5%程度とするのがよい。本発明の眼科用薬剤の投与方法としては、症状に応じて点眼剤の場合、1日1乃至4回程度、1回1乃至数滴を点眼し、あるいは眼軟膏の場合、1日1乃至4回程度、約0.1～0.2

化合物〔I〕」という。)を0.5%、および0.1%に調製した点眼液を用いた。本点眼液は、いずれもpH 8.11、浸透圧は、それぞれ310mOsm/kg・H₂Oおよび325mOsm/kg・H₂Oであった。

牛血清アルブミン(以下、「BSA」という。)を生理食塩液に溶解して5%溶液とし、滅菌した。その0.1mlを0.4%塩酸オキシブロカイン点眼麻酔下27G針で両眼の硝子体中央部に注入し、眼炎症(眼炎症Ⅰ)を惹起させた。眼炎症Ⅰがほぼ回復した28日後に2.5%BSA溶液を耳静脈から25mg/ml/kg投与し、再度眼炎症(眼炎症Ⅱ)を起こさせた。眼炎症の程度は、ドレイズ法をもとに内眼部の比率を高くした山内らの採点基準¹⁾に従って、眼炎症Ⅰでは炎症のピーク時には1乃至2日に一度、その前後では3乃至4日に一度、眼炎症ⅡではBSA静脈注射後3、6、12および24時間後に観察した。

¹⁾山内秀泰、印具真、磯正、宇田引三: 家兔実験的葡萄膜炎におけるフルオロメトロン点眼液の消炎効果、日本眼科紀要、第

24巻第969-79頁(1973)

〔実験結果〕

眼炎症Ⅰに対する抗炎症効果

5%BSA を硝子体中央部に無菌的に注入して惹起する眼炎症のピーク時3日間の各項目の点数を合計した結果を第1表に示す。

前房水中の蛋白量と白血球およびプロスタグラジン量を測定した結果を第2表に示す。

眼炎症Ⅱに対する抗炎症効果

眼炎症Ⅰの炎症症状がほとんど消退した29日後に、BSA の2.5%溶液2.5ml/kgを耳静脈から投与すると、生理食塩液群には3時間後から再び炎症が発現し、12時間後に外眼部、内眼部とも眼炎症Ⅰのピーク時に類似した炎症像を呈し、この症状は、24時間後でも同様に観察された。BSA 静脈注射後、3、6、12および24時間後の各項目の採点結果を第3表に、眼炎症Ⅱにおける前房水中の蛋白量と白血球数およびプロスタグラジン量を第4表に示す。

被験薬物の投与

とも同程度の抑制を示した。

なお、各薬剤とも28日間の連続投与の結果、体重の抑制はみられず、胸腺、脾臓および副腎等の臓器に対しては、解剖学的にみても何らの異常もみられなかった。

(以下余白)

BSA を硝子体へ注入した翌日に肉眼観察を行い、眼炎症の程度の強いものから順にならべ、各群の炎症の強さが平均化されるように群分けを行った。すなわち、生理食塩液群は、7匹、0.1%本化合物(Ⅰ)点眼群は4匹、0.5%本化合物(Ⅰ)点眼群は5匹とした。その群分け後、被験薬物または生理食塩液をそれぞれ1日4回、1回50μlを家兔両眼に点眼した。また、眼炎症Ⅱにおいては各群ともBSA 耳静脈投与後およびその後1時間おきに合計14回、50μlずつを両眼に点眼した。

試験結果の考察

眼炎症Ⅰにおいて本化合物(Ⅰ)の0.1%、0.5%濃度の溶液では、外眼部、内眼部とも濃度に依存して強く抑制した。また、本化合物(Ⅰ)は、眼炎症Ⅰの房水中のプロスタグラジン量を両濃度ともにほぼ完全に抑制した。

つぎに、抗原の静脈注射後に誘発される眼炎症Ⅱの肉眼観察による炎症症状の抑制については、本化合物(Ⅰ)は両濃度ともほぼ完全に抑制した。白血球数については、各薬剤とも内眼部、外眼部

第 1 表

項目	被験薬物	生理食塩液 (14) ^{**}	本化合物(1) 0.1% (8) ^{**}	本化合物(1) 0.5% (10) ^{**}
外 部	角 膜 漏 液	2.5 ± 0.5	1.0 ± 0.4 (60.0) ^{**}	0.4 ± 0.2 ** (84.0) ^{**}
	眼 球 結 膜 充 血	3.8 ± 0.5	1.3 ± 0.2 ** (65.8) ^{**}	1.5 ± 0.3 ** (60.5) ^{**}
	眼 球 結 膜 浮 脂	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.1 (85.7) ^{**}	0 ** (100) ^{**}
	球 結 膜 充 血	6.5 ± 0.7	4.5 ± 0.6 (30.8) ^{**}	1.6 ± 0.2 ** (74.5) ^{**}
	分 泌 物	0.3 ± 0.1	0 ** (100) ^{**}	0 ** (100) ^{**}
合 計 点		13.7 ± 1.9	6.8 ± 1.0 ** (50.4) ^{**}	3.5 ± 0.4 ** (74.5) ^{**}
内 部	前 房 漏 液	3.0 ± 0.3	3.6 ± 0.8 (-20.0) ^{**}	2.0 ± 0.4 (33.3) ^{**}
	虹 彩 充 血	6.1 ± 0.6	2.6 ± 0.2 ** (57.4) ^{**}	1.8 ± 0.2 ** (70.5) ^{**}
	虹 彩 形 性 变 化	4.4 ± 0.2	2.9 ± 0.4 ** (34.1) ^{**}	2.9 ± 0.4 ** (34.1) ^{**}
	合 計 点	13.5 ± 0.8	9.3 ± 1.0 ** (32.6) ^{**}	6.6 ± 0.8 ** (51.1) ^{**}
外 + 内	總 合 計 点	27.3 ± 2.5	15.9 ± 1.8 ** (41.8) ^{**}	10.1 ± 1.0 ** (63.0) ^{**}

(第 1 表の注) 数値は平均値±標準偏差で示す。
() ^{**} 内の数は、例数を、() ^{**} 内の数は生理食塩液群に対する抑制率を示す。
生理食塩液群との有意差は、^{**}: p < 0.05, ^{**}: p < 0.01, ^{**}: p < 0.001 として示す。

第 2 表

薬 物	濃 度 %	例 数	蛋白量 mg/ml	白 血 球 数 cells/mm ³	プロスタグラジン量 ng/ml
生 理 食 塩 液	—	7	50.3 ± 7.3	5869 ± 2194	1.89 ± 0.75
本 化 合 物 (1)	0.1	4	48.7 ± 3.8	5593 ± 3436	< 0.4 ^{**}
	0.5	5	28.4 ± 1.6 ^{**}	1980 ± 654	< 0.4

(第 2 表の注) 数値は平均値±標準偏差で示す。^{**} は定量限界値 (0.4ng/ml) 以下であることを示す。
生理食塩液群との有意差は、^{**}: p < 0.05

第 3 表

項目	被験薬物	生理食塩液 (14) ^{**}	本化合物(1) 0.1% (8) ^{**}	本化合物(1) 0.5% (10) ^{**}
外 部	角 膜 漏 液	1.4 ± 0.3	0.6 ± 0.2 (57.1) ^{**}	0.6 ± 0.2 (57.1) ^{**}
	眼 球 結 膜 充 血	5.7 ± 0.7	4.0 ± 0.3 (29.8) ^{**}	3.7 ± 0.1 ** (60.5) ^{**}
	眼 球 結 膜 浮 脂	2.0 ± 0.8	1.1 ± 0.4 (45.0) ^{**}	0.9 ± 0.2 (55.0) ^{**}
	球 結 膜 充 血	11.1 ± 0.6	8.1 ± 0.4 ** (27.0) ^{**}	8.1 ± 0.3 ** (27.0) ^{**}
	分 泌 物	0.3 ± 0.1	0 (100) ^{**}	0 (100) ^{**}
合 計 点		20.5 ± 2.5	13.1 ± 1.1 ** (32.7) ^{**}	13.3 ± 0.6 ** (35.1) ^{**}
内 部	前 房 漏 液	1.9 ± 0.3	2.8 ± 0.8 (-47.4) ^{**}	2.8 ± 0.5 (-47.4) ^{**}
	虹 彩 充 血	7.3 ± 0.8	2.8 ± 0.1 ** (61.6) ^{**}	3.3 ± 0.3 ** (54.8) ^{**}
	虹 彩 形 性 变 化	4.3 ± 0.5	2.4 ± 0.4 ** (44.2) ^{**}	2.9 ± 0.3 ** (32.6) ^{**}
	合 計 点	13.5 ± 1.1	8.0 ± 1.2 ** (40.7) ^{**}	9.0 ± 0.7 ** (33.3) ^{**}
外 + 内	總 合 計 点	33.9 ± 3.5	21.8 ± 2.1 ** (35.7) ^{**}	22.3 ± 1.1 ** (34.2) ^{**}

(第 3 表の注) 数値は平均値±標準偏差で示す。
() ^{**} 内の数は、例数を、() ^{**} 内の数は生理食塩液群に対する抑制率を示す。
生理食塩液群との有意差は、^{**}: p < 0.05, ^{**}: p < 0.01 として示す。

第 4 表

薬 物	濃 度 %	例 数	蛋白量 mg/ml	白 血 球 数 cells/mm ³	プロスタグラジン量 ng/ml
生 理 食 塩 液	—	10	39.5 ± 2.20	2416 ± 478	15.79 ± 4.86
本 化 合 物 (1)	0.1	8	34.1 ± 4.66	1489 ± 499	< 0.4 ^{**}
	0.5	10	35.6 ± 2.66	1673 ± 277	< 0.4 ^{**}

(第 4 表の注) 数値は平均値±標準偏差で示す。^{**} は定量限界値 (0.4ng/ml) 以下であることを示す。
生理食塩液群との有意差は、^{**}: p < 0.05, ^{**}: p < 0.01 として示す。

実験例 2
ラットのカラゲニン浮腫に対する本化合物の効果

被験薬物

- 3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム(以下、「本化合物(Ⅰ)」という。)
- 3-(4-クロロベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム(以下、「本化合物(Ⅱ)」という。)
- 3-ベンゾイル-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム(以下、「本化合物(Ⅲ)」という。)

試験方法

体重100gのウイスター系雌性ラットを1群5匹10眼とし、起炎剤として1%カラゲニン(50°Cの生理食塩液に溶解して作成)0.05mlを両眼瞼結膜下に注射して浮腫を起こさせた。対照群としての生理食塩液および被験薬物の点眼は、カラゲニン注射の40分および20分前および注射直後に2.5μlずつ両眼に行った。起炎4時間後に動物を頭部

脱臼屠殺し、マイストレロラの方法¹⁾により、頭皮を眼瞼に向かって剥離し、眼瞼縁に沿って皮膚と浮腫部位を切り離し、その重量を測定した。対照群および各薬剤点眼群のカラゲニン浮腫の抑制は第5表に示すとおりで各薬剤とも対照群に対して有意な差が認められ、これら3種の本化合物は急性眼炎症に対し有効であることが明らかになった。

¹⁾マイストレロラ：家兎外眼部炎症に対する局所投与された抗炎症剤の定量的効果、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス [Maistrello et al.: Quantitative Effect of Topically Applied Antiinflammatory Agents on External Ocular Inflammation in Rats: Journal of PHARMACEUTICAL Sciences] 第62巻、第1455-60頁(1973)

第5表

化合物	濃度(%)	浮腫重量*(mg)	抑制率(%)
本化合物(Ⅰ)	1.0 2.5	43.93 ± 4.138 36.32 ± 3.308	16.9 ** 31.3 **
本化合物(Ⅲ)	1.0 5.0	30.98 ± 3.194 32.80 ± 2.409	41.4 ** 37.9 **
対 照	—	52.17 ± 2.401	—
本化合物(Ⅲ)	0.5 1.0	37.52 ± 2.423 39.02 ± 3.057	36.9 ** 34.4 **
対 照	—	59.47 ± 3.057	—

本化合物(Ⅰ)	1.0 2.5	43.93 ± 4.138 36.32 ± 3.308	16.9 ** 31.3 **
本化合物(Ⅲ)	1.0 5.0	30.98 ± 3.194 32.80 ± 2.409	41.4 ** 37.9 **
対 照	—	52.17 ± 2.401	—
本化合物(Ⅲ)	0.5 1.0	37.52 ± 2.423 39.02 ± 3.057	36.9 ** 34.4 **
対 照	—	59.47 ± 3.057	—

[第5表の注] * 数値は、10群の平均値±標準誤差で示す。
** 対照群との間に有意差が認められる($P < 0.001$)

実験例 3 穿刺後のアトロビン耐性の縮瞳および蛋白増加に対する影響

実験は2つに分けて行った。すなわち実験3.a.においては本化合物(Ⅰ)の効果を調べ、実験3.b.においては強いシクロオキシゲナーゼ抑制効果を有する最もよく知られたインドメタシンの効果を調べた。

被検薬

次の処方の溶液を使用した。

a. 本化合物(Ⅰ)

本化合物(Ⅰ) 0.1 0.01 0.001 0.0001%

硝酸	1.0	1.0	1.0	1.0
硼砂	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	0.25	0.25	0.25	0.25
エデト酸ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
塩化ベンザルコニウム	0.005	0.005	0.005	0.005
ツィーン 80	0.3	0.3	0.3	0.3

(pH 8.0、浸透圧 310 mOsm/Kg · H₂O)

b. インドメタシン

インドメタシン 0.5%

ヒマシ油 適量

実験動物

体重が約2kgの白色家兎を合計28匹(4匹×7群)を使用した。本実験前に1%アトロビンに対し少なくとも4時間に渡って縮瞳反応があることを確認した。

実験方法

1%アトロビンを50μlずつ1次穿刺の1時間前に家兎の両眼に点眼し、穿刺時に房水(1次房水)を0.2ml/眼採取した。被検薬溶液は穿刺の30分

前に50μl ずつ局所投与した。瞳孔径の測定は穿刺直前および10分後にノギスで行った。2次穿刺は1次穿刺の90分後に行い、その際房水(2次房水)を0.2ml/眼採取した。

結果

表6に示したとおり、本化合物(Ⅰ)は0.0001~0.1%の濃度で投与量依存的に縮瞳効果を示した。それに対し、インドメタシンでは0.5%でも殆ど効果が認められなかった。表7に示したとおり、穿刺後の蛋白増加に対し強力かつ投与量依存の抑制効果を示し、本化合物(Ⅰ)0.01%の効果はインドメタシン0.5%の効果と同等であった。穿刺後アトロビン耐性の縮瞳および房水中の蛋白増加は、炎症の最も重要なケミカルメディエーターの一つでありかつ機械的損傷後ただちに合成されるプロスタグランジンE₂により惹起されることがよく知られている。したがって、本結果は本化合物がインドメタシンより強力な抗炎症効果を有することを示している。

(以下余白)

第6表

被験薬	濃度(%)	縮瞳率(%)	抑制率(%)
生理食塩水	—	23.7 ± 1.94	—
実験3,a	0.1	17.4 ± 3.80	24.9 ± 16.4
	0.01	15.4 ± 1.60	*2 35.2 ± 6.75
	0.001	19.0 ± 1.44	19.7 ± 6.08
	0.0001	21.5 ± 1.97	9.2 ± 8.33
生理食塩水	—	17.6 ± 1.88	—
インドメタシン	0.5	16.4 ± 3.86	6.0 ± 21.4

t-test *2 : P<0.01

第7表

被験薬	濃度(%)	1次房水		2次房水	抑制率(%)
		タンパク(μg/ml)	タンパク(μg/ml)		
生理食塩水		0.89 ± 0.20		25.04 ± 4.12	—
実験3,b	0.1	0.76 ± 0.20	3.06 ± 0.46	*2 87.8	
	0.01	0.39 ± 0.04	*1 9.29 ± 7.30	*2 62.9	
	0.001	0.38 ± 0.02	*1 18.45 ± 3.53	26.3	
	0.0001	0.44 ± 0.06	23.45 ± 1.57	6.3	
生理食塩水		0.84 ± 0.11		20.21 ± 1.79	—
インドメタシン	0.5	0.77 ± 0.10	6.13 ± 1.64	*3 69.7	

t-test *1 : P<0.05 *2 : P<0.01 *3 : P<0.001

実験例 4

本化合物(1)のpHによる影響

処方

本化合物(1)	0.1 g
ホウ酸	1.0 g
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	0.25 g
EDTA-2Na	0.02 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
Tween 80	0.3 g
滅菌精製水	全量100ml

上記処方でpHを6.0、7.0、8.0および9.0に変えて60°での安定性を観察した。

第8表

	処方	pH	外観	残存率(%)
1週間	A-1	pH 6.0	+	38.6
	-2	pH 7.0	+	79.3
	-3	pH 8.0	-	100.5
	-4	pH 9.0	-	101.1
2週間	A-1	pH 6.0	+	23.9
	-2	pH 7.0	+	63.7
	-3	pH 8.0	-	98.6
	-4	pH 9.0	-	99.4

ボリビニルビロリドン 2.0 g -
滅菌精製水 全量100ml 全量100ml
pH 8 pH 8

上記処方の60°における安定性結果は次のとおりである。

第9表

処方	1週間	2週間	4週間
B-1	-	-	-
B-2	-	-	+

ボリビニルビロリドンの添加により赤色の不溶性異物の発生をかなり防止することがわかったが、4週間目に若干の不溶性異物が認められた。

実験例 6

次にさらに安定な処方を種々検索した結果、下記のとおり、ボリビニルビロリドンのほかにさらに亞硫酸ナトリウムを添加すると安定性を著しく増すという知見を得た。

処方

B-1 B-3

3週間	A-1	pH 6.0	+	9.3
	-2	pH 7.0	+	54.2
	-3	pH 8.0	-	98.0
	-4	pH 9.0	-	99.0

注) -は外観に変化が認められなかったことを示す。
+は外観に変化が認められたことを示す
(以下、同じ)

上記処方ではpH 8が残存率にほとんど変化が認められず、最も安定であるが3週間目に赤色の不溶性異物が認められた。

実験例 5

赤色の不溶性異物の発生を防止するため種々検討の結果、ボリビニルビロリドンを添加してその安定性を観察した。

処方	B-1	B-2
本化合物(1)	0.1 g	0.1 g
ホウ酸	1.5 g	1.5 g
ホウ砂	適量	適量
EDTA-2Na	0.02 g	0.02 g
塩化ベンザルコニウム	0.007 g	0.007 g
ボリソルベート80	0.15 g	0.15 g

本化合物(1)	0.1 g	0.1 g
ホウ酸	1.5 g	1.25 g
ホウ砂	適量	適量
EDTA-2Na	0.02 g	0.02 g
塩化ベンザルコニウム	0.007 g	0.007 g
ボリソルベート80	0.15 g	0.15 g
ボリビニルビロリドン	2.0 g	2.0 g
亞硫酸ナトリウム	-	0.2 g
滅菌精製水	全量100ml	全量100ml
	pH 8	pH 8

60° 4週間における残存率および外観は次のとおりである。

第10表

処方	残存率(%)	外観
B-1	93.4	+
B-3	100.9	-

以上の結果より亞硫酸ナトリウムが配合されていない処方の外観に変化がみられ、残存率は7%程度

減少した。これに対し、ポリビニルビロリドンおよび亜硫酸ナトリウムの共存下本化合物〔I〕含有の水溶液においては外観に変化はまったくみられずまた本化合物(I)の分解も認められず、安定性が飛躍的に向上することがわかった。かくて本化合物含有の安定な水性液剤を得ることに成功した。

以下に本発明の眼科用薬剤およびその他の水性液剤の製剤の実施例を掲げて説明する。

実施例 1

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物	0.1%
硝酸	1.0%
硼砂	適量
塩化ナトリウム	0.25%
エデト酸ナトリウム	0.02%
塩化ベンザルコニウム	0.005%
ポリソルベート80	0.3%
精製水	適量

上記を全量100mlに調製し、そのpHを8.0とする。

上記を常法により混和して眼軟膏100gを調製する。

実施例 5

3-(4-クロロベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物	1.0g
塩化ナトリウム	0.8g
ツィーン80	0.2g
精製水	適量

上記を全量100mlに調製し、塩酸を用いてそのpHを7.5とする。

実施例 6

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物	0.1g
硝酸	1.25g
硼砂	1.0
エデト酸二ナトリウム	0.02
塩化ベンザルコニウム	0.005
ツィーン80	0.15
ポリビニルビロリドン	2.0
亜硫酸ナトリウム	0.2
滅菌精製水	全量100ml

pH 8.0

実施例 7

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物	0.1g
硝酸	0.7g
硼砂	適量
塩化ナトリウム	0.5
ツィーン80	0.15
メチルパラベン	0.013
エチルパラベン	0.007
ポリビニルビロリドン	2.0
亜硫酸ナトリウム	0.2
エデト酸二ナトリウム	0.02
滅菌精製水	全量100ml

pH 8.0

実施例 8

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物	0.1g
硝酸	1.5g
硼砂	適量

塩化ベンザルコニウム 0.005
 ツィーン 80 0.15
 ポリビニルビロリドン 2.0
 亜硫酸ナトリウム 0.1
 滅菌精製水 全量100ml
 pH 8.0

実施例6～8の製剤の60°C 4週間後の残存率および外観は次のとおりである。

第11表

	外観	残存率(%)
実施例6	—	100.9
実施例7	—	99.2
実施例8	—	98.9

上記のとおり外観に変化はまったく認められず、本化合物の分解もほとんど見られず、長期間安定な優れた水性製剤であることがわかった。

ポリビニルビロリドン 2.0g
 亜硫酸水素ナトリウム 0.1g
 滅菌精製水 全量100ml
 pH 7.5

(本発明の効果)

本発明の製剤は、局所投与により眼科および耳鼻科炎症性疾患を効果的に治療することができ、しかも局所刺激性もなく、公知の同種薬剤に対し優れた効果を示した。

また、本発明により調製される水性液剤は優れた安定性を有し、点眼液のほか点耳液や点鼻液等として炎症性耳疾患および炎症性鼻疾患に対し有利に用いることができる。

代理人 竹内

実施例9 点眼液

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物 0.1g
 リン酸一水素ナトリウム 0.2g
 リン酸二水素ナトリウム 適量
 塩化ナトリウム 0.8g
 塩化ベンザルコニウム 0.007g
 ポリソルベート80 0.15g
 ポリビニルアルコール 1.0g
 亜硫酸水素カリウム 0.2g
 滅菌精製水 全量100ml
 pH 8.0

実施例10 点鼻液・点耳液

3-(4-プロモベンゾイル)-2-アミノフェニル酢酸ナトリウム・1水和物 0.1g
 ホウ酸 0.1g
 ホウ砂 適量
 塩化ナトリウム 0.8g
 メチルバラベン 0.3g
 エチルバラベン 0.1g

THIS PAGE BLANK (USPTO)